

09/890688

06.12.00

JP 00/8631

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 05 FEB 2001

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 2月14日

出願番号

Application Number:

特願2000-035829

出願人

Applicant(s):

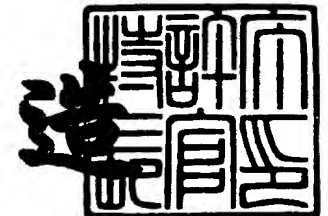
科学技術振興事業団

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 1月19日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3113307

【書類名】 特許願

【整理番号】 NP00038-YS

【提出日】 平成12年 2月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07H 21/00
C07K 14/00

【発明の名称】 ヒト蛋白質と cDNA [7]

【請求項の数】 7

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県相模原市若松 3 - 4 6 - 5 0

 【氏名】 加藤 誠志

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県相模原市西大沼 2 - 5 2 - 1 2
 グリーンヴィラ 3 0 1 号

 【氏名】 佐伯 美帆呂

【特許出願人】

 【識別番号】 396020800

 【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代理人】

 【識別番号】 100093230

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 西澤 利夫

 【電話番号】 03-5454-7191

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 009911

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

特 2 0 0 0 - 0 3 5 8 2 9

【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒト蛋白質と cDNA [7]

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18 または 20 のいずれかのアミノ酸配列を有する精製ヒト蛋白質。

【請求項 2】 請求項 1 の蛋白質をコードする DNA 断片。

【請求項 3】 請求項 1 の蛋白質をコードするヒト cDNA であって、1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 の翻訳領域の塩基配列を有する DNA 断片。

【請求項 4】 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 のいずれかの塩基配列からなる請求項 3 の DNA 断片。

【請求項 5】 請求項 2 から 4 のいずれかの DNA 断片をインビトロ翻訳あるいは宿主細胞内で発現しうる発現ベクター。

【請求項 6】 請求項 5 の発現ベクターによる形質転換体であって、請求項 1 の蛋白質を生産しうる形質転換細胞。

【請求項 7】 請求項 1 記載の蛋白質に対する抗体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は、精製ヒト蛋白質、この蛋白質をコードしている DNA 断片、この DNA 断片の発現ベクター、この発現ベクターにより形質転換した各種の細胞、およびこの蛋白質に対する抗体に関するものである。この発明の蛋白質は、医薬品として、あるいはこの蛋白質に対する抗体を作製するための抗原として用いることができる。また、この蛋白質は、細胞内蛋白質ネットワークを解明するための研究試薬として、あるいは低分子医薬と結合する蛋白質をスクリーニングするための蛋白質源として用いることができる。この発明のヒト cDNA は、遺伝子診断用プローブや遺伝子治療用遺伝子源として用いることができる。また、この cDNA がコードしている蛋白質を大量生産するための遺伝子源として用いることができる。これらの DNA をインビトロ翻訳あるいは宿主細胞内で発現

しうる発現ベクターは、この発明の蛋白質をインビトロであるいは各種の宿主細胞内で生産するのに用いることができる。これらの遺伝子を導入して蛋白質を過剰発現させた細胞は、対応するレセプターやリガンドの検出、新しい低分子医薬のスクリーニングなどに利用できる。この発明の蛋白質に対する抗体は、蛋白質を精製するための手段、あるいは細胞内における蛋白質の発現量や局在部位を調べるのに用いられる。

【0002】

【従来の技術】

ヒト蛋白質は、我々の身体を構成している細胞の基本要素である。その中には、（１）細胞の形態を維持したり、細胞内の物質輸送や細胞運動に関わっている細胞骨格蛋白質、（２）細胞内の物質代謝に関与する代謝酵素、（３）エネルギー産生に関わる蛋白質、（４）細胞の増殖・分裂に関わる情報伝達蛋白質、（５）蛋白質の合成に関わる翻訳関連蛋白質、（６）蛋白質の分解に関わるプロテアーゼ関連蛋白質、（７）ゲノムの複製に関与する蛋白質、（８）遺伝子の転写に関与する転写因子、（９）mRNAのスプライシングに関与する核蛋白質などが含まれる。これらの蛋白質は、ヒト細胞の働きを解明する上で重要であるのみならず、医薬品の開発においても有用である。これまで知られている低分子化合物医薬の多くは、細胞内のある特定の蛋白質と結合し、その蛋白質の働きを増強したり、阻止したりすることによって、その薬効を表す。したがって、一揃いのヒト蛋白質を持っていれば、これらの低分子医薬をスクリーニングする際の有力な道具となる。

【0003】

従来、ヒト蛋白質を得るには、ヒト組織や培養細胞をすりつぶした後、各種の分離法を組み合わせて単一の蛋白質を精製する方法がとられてきた。これまで知られている蛋白質のように、含有量が高く、活性が分かっているものは、従来の方法で容易に単離精製できるが、まだ解析されていない蛋白質の多くは含量が低く、かつその性質によっては単離するのが困難である。また、ヒト組織の多くは入手困難である。したがって、従来のように蛋白質を単離精製する方法では、ヒト蛋白質を全てそろえることは不可能に近い。

【0004】

一方、ヒト蛋白質の構造情報は、ヒトゲノムDNAに書かれているので、この情報をすべて読み取れば、全ヒト蛋白質の一次構造を推定することができる。ヒトゲノムプロジェクトの目的の一つはここにある。ただ、ゲノム解読の結果得られるのは、DNA配列情報だけであり、蛋白質そのものは得られない。細胞内では、ゲノムの情報はまずmRNAに転写され、mRNAの配列情報を翻訳して蛋白質が合成される。したがって、このmRNAを鋳型にして作製したcDNAが合成できれば、このcDNAを用いて対応する蛋白質も合成することが可能となる。そこで、各種細胞から単離したmRNAを鋳型にして、cDNAを合成し、cDNAの部分塩基配列を決定するいわゆるESTプロジェクトが進行している。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

蛋白質の取得を目的とする場合、cDNAに要求される必須要件は、蛋白質の翻訳領域を全て含んでいること、いわゆる完全長cDNAであることである。しかしながら、従来法で合成したcDNAは、完全長である割合は低く、得られたものが完全長かどうかを判定することも困難である。すなわち、ESTとして知られているものの多くは蛋白質の翻訳領域の一部のみ含んでいるcDNA断片である。

【0006】

これに対して、この出願の発明者らは、独自の完全長cDNA合成技術を完成させている(Kato, S. et al., Gene 150:243-250, 1994)。そしてこの技術で合成したヒト完全長cDNAクローンを解析することにより、ヒト蛋白質を完全長cDNAの形で取得することが可能となった。この技術を用いてヒト完全長cDNAをすべてクローン化し、ヒト蛋白質バンクを作製することが望まれている。

【0007】

また、これまでのヒト疾患に関する研究の結果、ほとんどの病気は何らかの形で遺伝子に異常があるために引き起こされることが明らかになりつつある。これ

らの病気を治療するためには、異常な遺伝子の代わりに正常な遺伝子を導入する遺伝子治療が有望視されている。この際も、ヒトの完全長 cDNA は、遺伝子治療用の遺伝子源として用いることができる。

【0008】

この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであって、新規の精製ヒト蛋白質、この蛋白質をコードする DNA 断片、この DNA 断片の発現ベクター、この発現ベクターにより形質転換された細胞およびこの蛋白質に対する抗体を提供することを課題としている。

【0009】

【課題を解決するための手段】

この出願は、前記の課題を解決するものとして、以下の(1)～(7)の発明を提供する。

- (1) 配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18 または 20 のいずれかのアミノ酸配列を有する精製ヒト蛋白質。
- (2) 前記発明(1)の蛋白質をコードする DNA 断片。
- (3) 前記発明(1)の蛋白質をコードするヒト cDNA であって、1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 の翻訳領域の塩基配列を有する DNA 断片。
- (4) 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 のいずれかの塩基配列からなる前記発明(3)の DNA 断片。
- (5) 前記発明(2)から(4)のいずれかの DNA 断片をインビトロ翻訳あるいは宿主細胞内で発現しうる発現ベクター。
- (6) 前記発明(5)の発現ベクターによる形質転換体であって、前記発明(1)の蛋白質を生産しうる形質転換細胞。
- (7) 前記発明(1)の蛋白質に対する抗体。

【0010】

【発明の実施の形態】

前記発明(1)の蛋白質は、ヒトの臓器、細胞株などから単離する方法、この出願によって提供されるアミノ酸配列に基づき化学合成によってペプチドを調製す

る方法、あるいは前記発明(2)～(4)のDNA断片を用いて組換えDNA技術で生産する方法などにより取得することができるが、組換えDNA技術で取得する方法が好ましく用いられる。例えば、前記発明(3)または(4)のDNA断片(cDNA)を有するベクターからインビトロ転写によってRNAを調製し、これを鋳型としてインビトロ翻訳を行なうことによりインビトロで蛋白質を発現できる。また翻訳領域を公知の方法により適当な発現ベクターに組換えることにより、大腸菌、枯草菌等の原核細胞や、酵母、昆虫細胞、哺乳動物細胞、植物細胞等の真核細胞で、DNA断片がコードしている蛋白質を大量に発現させることができる。

【0011】

前記発明(1)の蛋白質をインビトロ翻訳でDNA断片を発現させて生産させる場合には、例えば前記発明(3)または(4)のDNA断片の翻訳領域を、RNAポリメラーゼプロモーターを有するベクターに組換え、プロモーターに対応するRNAポリメラーゼを含む、ウサギ網状赤血球溶解物や小麦胚芽抽出物などのインビトロ翻訳系に添加すれば、前記発明(1)の蛋白質をインビトロで生産することができる。RNAポリメラーゼプロモーターとしては、T7、T3、SP6などが例示できる。これらのRNAポリメラーゼプロモーターを含むベクターとしては、pKA1、pCDM8、pT3/T7 18、pT7/3 19、pBluescript IIなどが例示できる。

【0012】

前記発明(1)の蛋白質を大腸菌などの微生物でDNA断片を発現させて生産させる場合には、微生物中で複製可能なオリジン、プロモーター、リボソーム結合部位、DNAクローニング部位、ターミネーター等を有する発現ベクターに、例えば前記発明(3)または(4)のDNA断片の翻訳領域を組換えた発現ベクターを作成し、この発現ベクターで宿主細胞を形質転換したのち、得られた形質転換体を培養すれば、このDNA断片がコードしている蛋白質を微生物内で大量生産することができる。この際、任意の翻訳領域の前後に開始コドンと停止コドンを付加して発現させれば、任意の領域を含む蛋白質断片を得ることができる。あるいは、他の蛋白質との融合蛋白質として発現させることもできる。この融合蛋白質を適当なプロテアーゼで切断することによってこのcDNAがコードする蛋白質部

分のみを取得することもできる。大腸菌用発現ベクターとしては、pUC系、pBluescript II、pET発現システム、pGEX発現システムなどが例示できる。

【0013】

前記発明(1)の蛋白質を、真核細胞でDNA断片を発現させて生産させる場合には、例えば前記発明(3)または(4)のDNA断片の翻訳領域を、プロモーター、スプライシング領域、ポリ(A)付加部位等を有する真核細胞用発現ベクターに組換え、真核細胞内に導入すれば、前記発明(1)の蛋白質を真核細胞内で生産することができる。発現ベクターとしては、pKA1、pCDM8、pSVK3、pMSG、pSVL、pBK-CMV、pBK-RSV、EBVベクター、pRS、pYES2などが例示できる。また、pIND/V5-His、pFLAG-CMV-2、pEGFP-N1、pEGFP-C1などを発現ベクターとして用いれば、Hisタグ、FLAGタグ、GFPなど各種タグを付加した融合蛋白質として発現させることもできる。真核細胞としては、サル腎臓細胞COS7、チャイニーズハムスター卵巣細胞CHOなどの哺乳動物培養細胞、出芽酵母、分裂酵母、カイコ細胞、アフリカツメガエル卵細胞などが一般に用いられるが、前記発明(1)の蛋白質を発現できるものであれば、いかなる真核細胞でもよい。発現ベクターを真核細胞に導入するには、電気穿孔法、リン酸カルシウム法、リポソーム法、DEAEデキストラン法など公知の方法を用いることができる。

【0014】

前記発明(1)の蛋白質を原核細胞や真核細胞で発現させたのち、培養物から目的蛋白質を単離精製するためには、公知の分離操作を組み合わせる行うことができる。例えば、尿素などの変性剤や界面活性剤による処理、超音波処理、酵素消化、塩析や溶媒沈殿法、透析、遠心分離、限外濾過、ゲル濾過、SDS-PAGE、等電点電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィーなどがあげられる。

【0015】

前記発明(1)の蛋白質には、配列番号2、4、6、8、10、12、14、1

6、18または20のアミノ酸配列のいかなる部分アミノ酸配列からなるペプチド断片（5アミノ酸残基以上）も含まれる。これらのペプチド断片は抗体を作製するための抗原として用いることができる。また、前記発明(1)の蛋白質の多くは、翻訳された後、細胞内で各種修飾を受ける。したがって、これらの修飾された蛋白質も前記発明(1)の蛋白質の範囲に含まれる。このような翻訳後修飾としては、N末端メチオニンの脱離、N末端アセチル化、糖鎖付加、細胞内プロテアーゼによる限定分解、ミリスチル化、イソプレニル化、リン酸化などが例示できる。

【0016】

前記発明(2)～(4)のDNA断片には、前記(1)の蛋白質をコードするすべてのDNAが含まれる。このDNA断片は、化学合成による方法、cDNAクローニングによる方法、ヒトゲノムライブラリーをスクリーニングする方法などを用いて取得することができる。

【0017】

前記発明(3)または(4)のDNA断片（cDNA）は、例えばヒト細胞由来cDNAライブラリーからクローン化することができる。cDNAはヒト細胞から抽出したポリ(A)⁺RNAを鋳型として合成する。ヒト細胞としては、人体から手術などによって摘出されたものでも培養細胞でも良い。cDNAは、岡山-Berg法（Okayama, H. and Berg, P., Mol. Cell. Biol. 2:161-170, 1982）、Gubler-Hoffman法（Gubler, U. and Hoffman, J., Gene 25:263-269, 1983）などいかなる方法を用いて合成してもよいが、完全長クローンを効率的に得るためには、実施例にあげたようなキャッピング法（Kato, S. et al., Gene 150:243-250, 1994）を用いることが望ましい。また市販のヒトcDNAライブラリーを用いることもできる。cDNAライブラリーから目的のcDNAをクローン化するには、この出願によって提供される前記発明(3)または(4)のcDNA（配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19）の任意部分の塩基配列に基づいてオリゴヌクレオチドを合成し、これをプローブとして用いて、公知の方法によりコロニーあるいはブランクハイブリダイゼーションによるスクリーニングを行えばよい。また、目的とするcDNA断片の両末端にハイブリダイズするオ

リボヌクレオチドを合成し、これをプライマーとして用いて、ヒト細胞から単離した mRNA から RT-PCR 法により、前記発明(3)または(4)の cDNA 断片を調製することもできる。

【0018】

前記発明(3)の DNA 断片は、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 の翻訳領域 (Open Reading Frame: ORF) の塩基配列を有する cDNA であり、前記発明(4)の DNA 断片は、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 のいずれかの塩基配列からなる cDNA である。それぞれのクローン番号 (HP 番号)、cDNA クローンが得られた細胞、cDNA の全塩基数、コードしている蛋白質のアミノ酸残基数をそれぞれ表 1 にまとめて示した。

【0019】

【表 1】

配列番号	HP 番号	細胞	塩基数	アミノ酸残基数
1, 2	HP10077	胃癌	540	101
3, 4	HP10162	Saos-2	1059	278
5, 6	HP10334	HT-1080	782	93
7, 8	HP10400	胃癌	417	57
9, 10	HP10410	胃癌	697	115
11, 12	HP10417	胃癌	1504	110
13, 14	HP10482	HT-1080	1046	133
15, 16	HP10499	胃癌	341	68
17, 18	HP10522	胃癌	1684	332
19, 20	HP10532	胃癌	727	159

【0020】

なお、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 のいずれかの塩基配列に基づいて合成したオリゴヌクレオチドプローブを用いて、表 1 に示したヒト細胞株やヒト組織から作製した cDNA ライブラリーをスクリー

ニングすることにより、前記発明(3)および(4)の cDNA と同一のクローンを容易に得ることができる。

【 0 0 2 1 】

また、一般にヒト遺伝子は個体差による多型が頻繁に認められる。従って配列番号 1 1 から 3 0 において、1 または複数個のヌクレオチドの付加、欠失および／または他のヌクレオチドによる置換がなされている cDNA もこの発明の範囲に含まれる。

【 0 0 2 2 】

同様に、これらの変更によって生じる 1 または複数個のアミノ酸の付加、欠失および／または他のアミノ酸による置換がなされている蛋白質も、配列番号 1 から 1 0 のアミノ酸配列を有するそれぞれの蛋白質の活性を有する限り、この発明の範囲に含まれる。

【 0 0 2 3 】

前記発明 (3) および(4)の DNA 断片には、配列番号 1 1 から 3 0 の塩基配列のいかなる部分塩基配列からなる DNA 断片 (10bp 以上) も含まれる。また、センス鎖およびアンチセンス鎖からなる DNA 断片もこの範囲に含まれる。これらの DNA 断片は遺伝子診断用のプローブとして用いることができる。

【 0 0 2 4 】

前記発明(7)の抗体は、前記発明(1)の蛋白質を抗原として用いて動物を免役した後、血清から得ることが出来る。抗原としては配列番号 1 から 1 0 のアミノ酸配列に基づいて化学合成したペプチドや、真核細胞や原核細胞で発現させた蛋白質を用いることが出来る。あるいは、上記の真核細胞用発現ベクターを注射や遺伝子銃によって、動物の筋肉や皮膚に導入した後、血清を採取することによって作製することができる(例えば、特開平 7 - 3 1 3 1 8 7 号公報記載の方法)。動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ニワトリなどが用いられる。免疫した動物の脾臓から採取した B 細胞をミエローマと融合させてハイブリドーマを作製すれば、前記発明(1)の蛋白質に対するモノクローナル抗体を産生することができる。

【 0 0 2 5 】

【実施例】

次に実施例を示してこの出願の発明をさらに詳細かつ具体的に説明するが、この出願の発明は以下の例によって限定されるものではない。なお、以下の実施例において、DNAの組換えに関する基本的な操作および酵素反応は、文献（"Molecular Cloning. A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1989）の記載に方従った。制限酵素および各種修飾酵素は特に記載の無い場合は宝酒造社製のものを用いた。各酵素反応の緩衝液組成、並びに反応条件は付属の説明書に従った。cDNA合成は文献（Kato, S. et al., Gene 150:243-250, 1994）の記載に従った。

実施例 1 : cDNA クローニング

cDNAライブラリーとして、ヒト完全長cDNAライブラリー（WO97/33993、WO98/11217、WO98/21328記載）を用いた。個々のライブラリーから完全長cDNAクローンを選択し、その全塩基配列決定を行った。得られたクローン（A）～（J）の詳細は以下のとおりである。

（A） HP10077

ヒト胃癌cDNAライブラリーから得られたクローンH10077のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、132bpの5' 非翻訳領域、306bpのORF、102bpの3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号1）。ORFは101アミノ酸残基（配列番号2）からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量11,521とほぼ同じ11kDaの翻訳産物が生成した（実施例2）。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた（実施例4）。

【0026】

クローン（A）cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、90%以上の相同性を有するもの（アクセシオン番号AF086207）が登録されていたが、相補配列であり蛋白質をコードしていなかった。また、ESTの中に90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセシオン番号W48698やAF086207）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（A）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(B) HP10162

ヒト骨肉腫細胞株 S a o s - 2 c D N A ライブラリーから得られたクローン H P 1 0 1 6 2 の c D N A インサートの全塩基配列を決定したところ、32bpの5' 非翻訳領域、837bpのORF、190bpの3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号3）。ORFは278アミノ酸残基（配列番号4）からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量31,844とほぼ同じ32kDaの翻訳産物が生成した（実施例2）。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に粒子状の発現が認められた（実施例4）。

【0027】

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ、ラット仮想蛋白質（アクセション番号AAF00052）と類似性を有していた。図1に、クローン（A）がコードするヒト蛋白質と、ラット仮想蛋白質のアミノ酸配列の比較を示す。－はギャップを、＊はこの発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、. はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。全領域にわたって、84.9%の相同性を有していた。

【0028】

また、クローン（B）cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセション番号AA377040）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（B）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(C) HP10334

ヒトフィブロサルコーマ細胞株HT-1080cDNAライブラリーから得られたクローンHP10334のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、102bpの5' 非翻訳領域、282bpのORF、398bpの3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号5）。ORFは93アミノ酸残基（配列番号6）からなる蛋白質をコードしていた。インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量10,431よりやや大きい14kDaの翻訳産物が生成した（実施例2）。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認

められた（実施例 4）。

【0029】

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ、ヒト SH3 ドメイン結合グルタミン酸リッチ様蛋白質（アクセシオン番号 NP_003013）と類似性を有していた。図 2 に、クローン（C）がコードするヒト蛋白質と、ヒト SH3 ドメイン結合グルタミン酸リッチ様蛋白質のアミノ酸配列の比較を示す。－はギャップを、＊はこの発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、．はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。全領域にわたって、37.5%の相同性を有していた。

【0030】

また、クローン（C）cDNA の塩基配列を用いて GenBank を検索したところ、EST の中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセシオン番号 AA299350）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（C）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(D) HP10400

ヒト胃癌 cDNA ライブラリーから得られたクローン HP10400 の cDNA インサートの全塩基配列を決定したところ、21bp の 5' 非翻訳領域、174bp の ORF、222bp の 3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号 7）。ORF は 57 アミノ酸残基（配列番号 8）からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORF から予想される分子量 6,207 よりやや大きい 8kDa の翻訳産物が生成した（実施例 2）。この蛋白質と GFP との融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた（実施例 4）。

【0031】

クローン（D）cDNA の塩基配列を用いて GenBank を検索したところ、EST の中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセシオン番号 W05345）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（D）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(E) HP10410

ヒト胃癌 cDNA ライブラリーから得られたクローン HP10410 の cDNA

A インサートの全塩基配列を決定したところ、64 b p の5' 非翻訳領域、348 b p のORF、285 b p の3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号9）。ORFは115アミノ酸残基（配列番号10）からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量12,506より大きい14 k D a の翻訳産物が生成した（実施例2）。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞質と核に発現が認められた（実施例4）。

【0032】

クローン（E）cDNAの塩基配列を用いてG e n B a n kを検索したところ、E S Tの中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセション番号T87538）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（E）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

（F） HP10417

ヒト胃癌cDNAライブラリーから得られたクローンHP10417のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、461 b p の5' 非翻訳領域、333 b p のORF、710 b p の3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号11）。ORFは110アミノ酸残基（配列番号12）からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量11,667よりやや大きい14 k D a の翻訳産物が生成した（実施例2）。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた（実施例4）。

【0033】

クローン（F）cDNAの塩基配列を用いてG e n B a n kを検索したところ、E S Tの中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセション番号C15811）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（F）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

（G） HP10482

ヒトフィブ्रोサルコーマ細胞株HT-1080 cDNAライブラリーから得られたクローンHP10482のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、123 b p の5' 非翻訳領域、402 b p のORF、521 b p の3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号13）。ORFは133アミノ酸残

基（配列番号14）からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、高分子量の翻訳産物が生成した（実施例2）。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた（実施例4）。

【0034】

クローン（G）cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、プロフィラグリン（例えば、アクセション番号M60499）の相補配列と相同性を有していた。また、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセション番号M62201）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（G）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

（H） HP10499

ヒト胃癌cDNAライブラリーから得られたクローンHP10499のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、79番目のTGAを停止コドンではなく、セレノシステインと考えると、54bpの5'非翻訳領域、207bpのORF、80bpの3'非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号15）。ORFは68アミノ酸残基（配列番号16）からなる蛋白質をコードしていた。このORFの259番目の停止コドンの直前にGFPcDNAを融合させて、この蛋白質とGFPとの融合蛋白質を発現させたところ、細胞全体に発現が認められた（実施例4）。このORFには55番目のATGしか開始コドンが認められないにもかかわらず融合蛋白質が発現したことから、79番目のTGAは停止コドンとして機能しておらず、セレノシステインをコードしていると考えられる。

【0035】

クローン（H）cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセション番号AA523172）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（H）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

（I） HP10522

ヒト胃癌cDNAライブラリーから得られたクローンHP10522のcDN

A インサートの全塩基配列を決定したところ、12bpの5' 非翻訳領域、99bpのORF、673bpの3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号17）。ORFは332アミノ酸残基（配列番号18）からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量37,512よりやや大きい41kDaの翻訳産物が生成した（実施例2）。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、ミトコンドリアに局在が認められた（実施例4）。

【0036】

クローン（I）cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセッション番号C03423）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（I）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

（J） HP10532

ヒト胃癌cDNAライブラリーから得られたクローンHP10532のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、80bpの5' 非翻訳領域、480bpのORF、167bpの3' 非翻訳領域からなる構造を有していた（配列番号19）。ORFは159アミノ酸残基（配列番号20）からなる蛋白質をコードしていた。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた（実施例4）。

【0037】

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ、ヒトアポトーシス関連蛋白質Bbk（アクセッション番号AR043361、US特許5834234）と類似性を有していた。図3に、クローン（J）がコードするヒト蛋白質と、ヒトアポトーシス関連蛋白質Bbkのアミノ酸配列の比較を示す。－はギャップを、*はこの発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、. はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。この蛋白質は、ヒトアポトーシス関連蛋白質Bbkの35番目のプロリンと36番目のセリンの間にアルギニンが挿入され、かつBbkの143番目のロイシンから233番目のトリプロファンまでの91アミノ酸残基が欠失したものである。

【0038】

また、クローン（J）cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの（例えば、アクセション番号AA251393）が登録されていたが、部分配列なのでクローン（J）がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

実施例2：インビトロ翻訳による蛋白質合成

実施例1で単離したcDNAを有するプラスミドベクターを用いて、T_NTウサギ網状赤血球溶解物キット（プロメガ社製）によるインビトロ転写／翻訳を行なった。この際 [³⁵S]メチオニンを添加し、発現産物をラジオアイソトープでラベルした。いずれの反応もキットに付属のプロトコールに従って行なった。

【0039】

具体的な方法は次のとおりである。プラスミド2μgを、T_NTウサギ網状赤血球溶解物12.5μl、緩衝液（キットに付属）0.5μl、アミノ酸混合液（メチオニンを含まない）2μl、 [³⁵S]メチオニン（アマーシャム社）2μl（0.37MBq/μl）、T7RNAポリメラーゼ0.5μl、RNasin20Uを含む総量25μlの反応液中で30℃、90分間反応させた。反応液3μlにSDSサンプリングバッファー（125mMトリス塩酸緩衝液、pH6.8、120mM2-メルカプトエタノール、2%SDS溶液、0.025%ブROMOフェノールブルー、20%グリセロール）2μlを加え、95℃3分間加熱処理した後、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけた。オートラジオグラフィーを行ない、翻訳産物の分子量を求めた。

実施例3：COS7細胞による発現

実施例1で単離したcDNAを保有する発現ベクターによって形質転換した大腸菌を100μg/mlアンピシリン含有2xYT培地2ml中で37℃2時間培養した後、ヘルパーファージM13KO7（50μl）を添加し、37℃で一晩培養した。遠心によって分離した上澄からポリエチレングリコール沈殿によって一本鎖ファージ粒子を得た。これを100μlの1mMトリス-0.1mMEDTA、pH8（TE）に懸濁した。

【0040】

サル腎臓由来培養細胞COS7は、10%ウシ胎児血清を含むダルベッコ改変

イーグル (DMEM) 培地中、5%CO₂存在下、37℃で培養した。1×10⁵個のCOS7細胞を6穴プレート(ヌンク社、穴の直径3cm)に植え、5%CO₂存在下、37℃で22時間培養した。培地除去後、リン酸緩衝液で細胞表面を洗浄し、さらに50mMトリス塩酸(pH7.5)を含むDMEM(TDMEM)で再度洗浄した。この細胞に一本鎖ファージ懸濁液1μl、DMEM培地0.6ml、TRANSFECTAMTM(IBF社)3μlを懸濁したものを添加し、5%CO₂存在下、37℃で3時間培養した。サンプル液を除去後、TDMEMで細胞表面を洗浄し、10%ウシ胎児血清含有DMEMを1穴あたり2ml加え、5%CO₂存在下、37℃にて2日間培養した。培地を[³⁵S]システインあるいは[³⁵S]メチオニンを含む培地に交換した後、1時間培養した。遠心分離によって、培地と細胞を分けたあと、細胞画分の蛋白質をSDS-PAGEにかけた。

実施例4：緑色蛍光蛋白質(GFP)融合蛋白質の発現

EcoRI認識部位を付加した翻訳開始コドンから始まる26merのセンスプライマーとBamHI認識部位を付加した停止コドンまでを含む26merのアンチセンスプライマーを用い、目的蛋白質をコードするcDNAを鋳型としてPCRにより翻訳領域を増幅した。PCR産物をEcoRIとBamHIで消化し、GFP融合蛋白質発現用ベクターpEGFP-N1(Clontec社製)のEcoRI-BamHI部位に挿入した。塩基配列を確認した後、得られた融合遺伝子発現ベクターを実施例3に記載の方法によりCOS7細胞にトランスフェクトした。蛍光顕微鏡により緑色蛍光の分布を観察し、目的蛋白質の局在部位を調べた。

実施例5：抗体の作製

EcoRI認識部位を付加した翻訳開始コドンから始まる26merのセンスプライマーとSalI認識配列を付加した停止コドンまでを含む26merのアンチセンスプライマーを用い、各cDNAを鋳型としてPCRにより翻訳領域を増幅した。PCR産物をEcoRIとSalIで消化し、pGEX-5X-1(ファルマシア社製)のEcoRIとSalI部位に挿入した。塩基配列を確認した後、宿主大腸菌JM109の形質転換を行った。LB培地中で37℃、5時間培養

し、IPTGを最終濃度が0.4 mMになるように加え、さらに37℃で4時間培養した。菌体を遠心により分離し、溶解溶液(50 mM Tris-HCl pH 7.5、1 mM EDTA、0.2 mM PMSF)に溶かし、一度-80℃で凍結させ融解させた後、超音波破碎を行った。10,000 x gで30分遠心し、上清にグルタチオンセファロース4Bを加え、4℃で1時間インキュベートした。ビーズを十分洗浄した後、溶出溶液(50 mM Tris-HCl pH 7.5、50 mM グルタチオン)で融合蛋白質を溶出した。得られた融合蛋白質を抗原として家兔に常法により免疫を行い抗血清を得た。抗血清はまず、40%飽和硫酸沈殿画分をGSTアフィニティーカラムによりGST抗体を除いた。素通り画分をさらにGST融合蛋白質の抗原カラムにより精製した。

【0041】

【発明の効果】

以上詳しく説明したとおり、この出願によって、新規な精製ヒト蛋白質、これらの蛋白質をコードしているDNA断片、このDNA断片の発現ベクター、この発現ベクターによる形質転換細胞、およびこの蛋白質に対する抗体が提供される。この出願によって提供される蛋白質は、いずれも細胞内で機能している蛋白質と考えられるため、細胞内ターゲット蛋白質として、対応するレセプターやリガンドの検出、新しい低分子医薬のスクリーニングなどに利用できる。またこの蛋白質に対する抗体を作製するための抗原として用いることができる。この出願によって提供されるDNA断片は、遺伝子診断用プローブや遺伝子治療用遺伝子源として用いることができる。また、このDNA断片を用いることにより、この蛋白質を大量に発現することができる。これら遺伝子を導入してこの蛋白質を発現させた細胞は、この蛋白質の修飾型を得るのに利用できる。この出願によって提供される抗体は、この発明の蛋白質の検出、定量、精製などに利用できる。

【0042】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Japan Science and Technology Corporation

<120> Human Proteins and cDNAs thereof (7)

<130> NP00038-YS

<140>

<141>

<160> 20

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 540

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (133)..(438)

<400> 1

ctagctttct gtgtgcttag gtgcccgagc tactgagggt ctaagtccgg gcagccgaag 60

agtgtggttag gtaacgggtcc tcagcgcaag ggtcatttcg tcgctgggaa gggacggccc 120

tcgcccgcgg tg atg gtg gtt agc aag atg aac aaa gat gcg cag atg aga 171

Met Val Val Ser Lys Met Asn Lys Asp Ala Gln Met Arg

1

5

10

gca gcg att aac caa aag ttg ata gaa act gga gaa aga gaa cgc ctc 219
Ala Ala Ile Asn Gln Lys Leu Ile Glu Thr Gly Glu Arg Glu Arg Leu

15

20

25

aaa gag ttg ctg aga gct aaa tta att gaa tgt ggc tgg aag gat cag 267
Lys Glu Leu Leu Arg Ala Lys Leu Ile Glu Cys Gly Trp Lys Asp Gln

30

35

40

45

ttg aag gca cac tgt aaa gag gta att aaa gaa aaa gga cta gaa cac 315
Leu Lys Ala His Cys Lys Glu Val Ile Lys Glu Lys Gly Leu Glu His

50

55

60

gtt act gtt gat gac ttg gtg gct gaa atc act cca aaa ggc aga gcc 363
Val Thr Val Asp Asp Leu Val Ala Glu Ile Thr Pro Lys Gly Arg Ala

65

70

75

ctg gta cct gac agt gta aag aag gag ctc cta caa aga ata aga aca 411
Leu Val Pro Asp Ser Val Lys Lys Glu Leu Leu Gln Arg Ile Arg Thr

80

85

90

ttc ctt gct cag cat gcc agc ctt taa gattgaatta gattgtgttg 458
Phe Leu Ala Gln His Ala Ser Leu

95

100

ttgtggtttt atttctgaaa gtaaaacttg ccataaatta gaaaacaatt tcccaaaata 518

aaatcctttt ttgtatgatg gt 540

<210> 2

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met	Val	Val	Ser	Lys	Met	Asn	Lys	Asp	Ala	Gln	Met	Arg	Ala	Ala	Ile
1				5						10				15	
Asn	Gln	Lys	Leu	Ile	Glu	Thr	Gly	Glu	Arg	Glu	Arg	Leu	Lys	Glu	Leu
			20					25				30			
Leu	Arg	Ala	Lys	Leu	Ile	Glu	Cys	Gly	Trp	Lys	Asp	Gln	Leu	Lys	Ala
		35						40				45			
His	Cys	Lys	Glu	Val	Ile	Lys	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	His	Val	Thr	Val
	50					55				60					
Asp	Asp	Leu	Val	Ala	Glu	Ile	Thr	Pro	Lys	Gly	Arg	Ala	Leu	Val	Pro
65					70					75				80	
Asp	Ser	Val	Lys	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Arg	Ile	Arg	Thr	Phe	Leu	Ala
			85						90					95	
Gln	His	Ala	Ser	Leu											
				100											

<210> 3

<211> 1059

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (33)..(869)

<400> 3

gagttcctag taaagtggcg ggagccgcag ct atg gag ccg cag gag gag aga 53

Met Glu Pro Gln Glu Glu Arg

1

5

gaa acg cag gtt gct gcg tgg tta aaa aaa ata ttt gga gat cat cct 101

Glu Thr Gln Val Ala Ala Trp Leu Lys Lys Ile Phe Gly Asp His Pro

10

15

20

att cca cag tat gag gtg aac cca cgg acc aca gag att tta cat cac 149

Ile Pro Gln Tyr Glu Val Asn Pro Arg Thr Thr Glu Ile Leu His His

25

30

35

ctt tca gaa cgc aac agg gtc cgg gac agg gat gtc tac ctg gta ata 197

Leu Ser Glu Arg Asn Arg Val Arg Asp Arg Asp Val Tyr Leu Val Ile

40

45

50

55

gag gac ttg aag cag aaa gca agt gaa tac gag tca gaa gcc aag tat 245

Glu Asp Leu Lys Gln Lys Ala Ser Glu Tyr Glu Ser Glu Ala Lys Tyr

60

65

70

ctt caa gac ctt ctc atg gag agt gtg aat ttt tcc ccc gcc aat ctc 293

Leu Gln Asp Leu Leu Met Glu Ser Val Asn Phe Ser Pro Ala Asn Leu

75

80

85

tct agc act ggt tcc agg tat ctg aat gct ttg gtt gac agt gcg gtg 341
Ser Ser Thr Gly Ser Arg Tyr Leu Asn Ala Leu Val Asp Ser Ala Val

90

95

100

gcc ctt gaa aca aag gat acc tcg cta gct agt ttt atc cct gca gtg 389
Ala Leu Glu Thr Lys Asp Thr Ser Leu Ala Ser Phe Ile Pro Ala Val

105

110

115

aat gat ttg acc tct gat ctc ttt cgt acc aaa tcc aaa agt gaa gaa 437
Asn Asp Leu Thr Ser Asp Leu Phe Arg Thr Lys Ser Lys Ser Glu Glu

120

125

130

135

atc aag att gaa ctg gaa aaa ctt gaa aaa aat tta act gca act tta 485
Ile Lys Ile Glu Leu Glu Lys Leu Glu Lys Asn Leu Thr Ala Thr Leu

140

145

150

gta tta gaa aaa tgt cta caa gag gat gtc aag aaa gca gag ttg cat 533
Val Leu Glu Lys Cys Leu Gln Glu Asp Val Lys Lys Ala Glu Leu His

155

160

165

ctg tct aca gaa agg gcc aaa gtt gat aat cgt cgt cag aac atg gac 581
Leu Ser Thr Glu Arg Ala Lys Val Asp Asn Arg Arg Gln Asn Met Asp

170

175

180

ttt cta aaa gca aag tca gag gaa ttc aga ttt gga atc aag gct gca 629
Phe Leu Lys Ala Lys Ser Glu Glu Phe Arg Phe Gly Ile Lys Ala Ala

185

190

195

gag gag caa ctt tca gcc aga ggc atg gat gct tct ctg tct cat cag 677

Glu Glu Gln Leu Ser Ala Arg Gly Met Asp Ala Ser Leu Ser His Gln
200 205 210 215

tcc tta gta gca cta tca gag aaa ctg gca aga tta aag caa cag act 725
Ser Leu Val Ala Leu Ser Glu Lys Leu Ala Arg Leu Lys Gln Gln Thr
220 225 230

ata cct ttg aag aaa aaa ttg gag tcc tat tta gac tta atg ccg aat 773
Ile Pro Leu Lys Lys Lys Leu Glu Ser Tyr Leu Asp Leu Met Pro Asn
235 240 245

ccg tct ctt gct caa gtg aaa att gaa gaa gca aag cga gaa cta gat 821
Pro Ser Leu Ala Gln Val Lys Ile Glu Glu Ala Lys Arg Glu Leu Asp
250 255 260

agc att gaa gct gaa ctt aca aga aga gta gac atg atg gaa ctg tga 869
Ser Ile Glu Ala Glu Leu Thr Arg Arg Val Asp Met Met Glu Leu
265 270 275

caaaagccaa ataaacatcc ttttccttaa caaagtaa tgaataggac tttacagagt 929

tctttttcct ctggcattt cctaataaca aaactttctg tgttcttaga ttacagaata 989

tcataattga tagaatatgg tttcttactg tgtgttgcat ttttgtgcc aaatacatag 1049

ttttcatatt 1059

<211> 278

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

```

Met Glu Pro Gln Glu Glu Arg Glu Thr Gln Val Ala Ala Trp Leu Lys
  1             5             10             15
Lys Ile Phe Gly Asp His Pro Ile Pro Gln Tyr Glu Val Asn Pro Arg
          20             25             30
Thr Thr Glu Ile Leu His His Leu Ser Glu Arg Asn Arg Val Arg Asp
          35             40             45
Arg Asp Val Tyr Leu Val Ile Glu Asp Leu Lys Gln Lys Ala Ser Glu
          50             55             60
Tyr Glu Ser Glu Ala Lys Tyr Leu Gln Asp Leu Leu Met Glu Ser Val
          65             70             75             80
Asn Phe Ser Pro Ala Asn Leu Ser Ser Thr Gly Ser Arg Tyr Leu Asn
          85             90             95
Ala Leu Val Asp Ser Ala Val Ala Leu Glu Thr Lys Asp Thr Ser Leu
          100            105            110
Ala Ser Phe Ile Pro Ala Val Asn Asp Leu Thr Ser Asp Leu Phe Arg
          115            120            125
Thr Lys Ser Lys Ser Glu Glu Ile Lys Ile Glu Leu Glu Lys Leu Glu
          130            135            140
Lys Asn Leu Thr Ala Thr Leu Val Leu Glu Lys Cys Leu Gln Glu Asp
          145            150            155            160
Val Lys Lys Ala Glu Leu His Leu Ser Thr Glu Arg Ala Lys Val Asp
          165            170            175
Asn Arg Arg Gln Asn Met Asp Phe Leu Lys Ala Lys Ser Glu Glu Phe
          180            185            190

```

Arg Phe Gly Ile Lys Ala Ala Glu Glu Gln Leu Ser Ala Arg Gly Met
 195 200 205
 Asp Ala Ser Leu Ser His Gln Ser Leu Val Ala Leu Ser Glu Lys Leu
 210 215 220
 Ala Arg Leu Lys Gln Gln Thr Ile Pro Leu Lys Lys Lys Leu Glu Ser
 225 230 235 240
 Tyr Leu Asp Leu Met Pro Asn Pro Ser Leu Ala Gln Val Lys Ile Glu
 245 250 255
 Glu Ala Lys Arg Glu Leu Asp Ser Ile Glu Ala Glu Leu Thr Arg Arg
 260 265 270
 Val Asp Met Met Glu Leu
 275

<210> 5

<211> 782

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (103)..(384)

<400> 5

ggaaggaaac cgctcccgag cacggcggcg gcgtcgtctc ccggcagtc agctgccgct 60

accgccgccc tctgcccgcc ggcccgtctg tctaccccca gc atg agc ggc ctg 114

Met Ser Gly Leu

cgc gtc tac agc acg tcg gtc acc ggc tcc cgc gaa atc aag tcc cag 162
 Arg Val Tyr Ser Thr Ser Val Thr Gly Ser Arg Glu Ile Lys Ser Gln
 5 10 15 20

cag agc gag gtg acc cga atc ctg gat ggg aag cgc atc caa tac cag 210
 Gln Ser Glu Val Thr Arg Ile Leu Asp Gly Lys Arg Ile Gln Tyr Gln
 25 30 35

cta gtg gac atc tcc cag gac aac gcc ctg agg gat gag atg cga gcc 258
 Leu Val Asp Ile Ser Gln Asp Asn Ala Leu Arg Asp Glu Met Arg Ala
 40 45 50

ttg gca ggc aac ccc aag gcc acc cca ccc cag att gtc aac ggg gac 306
 Leu Ala Gly Asn Pro Lys Ala Thr Pro Pro Gln Ile Val Asn Gly Asp
 55 60 65

cag tac tgt ggg gac tat gag ctc ttc gtg gag gct gtg gaa caa aac 354
 Gln Tyr Cys Gly Asp Tyr Glu Leu Phe Val Glu Ala Val Glu Gln Asn
 70 75 80

acg ctg cag gag ttc ctg aag ctg gct tga gtcaagcctg tccagagttc 404
 Thr Leu Gln Glu Phe Leu Lys Leu Ala
 85 90

ccctgctgga ctccatcacc acactcccc cagccttcac ctggccatga aggacctttt 464

gaccaactcc ctgtcattcc taacctaac ttagagtccc tccccaatg caggccactt 524

ctcctccctc ctctctaaat gtagtcccct ctcctccatc taaaggcaac attccttacc 584

cattagtctc agaaattgtc ttaagcaaca gccccaaatg ctggctgccc ccagccaagc 644

attggggccg ccatcctgcc tggcactggc tgatgggcac ctctgttggt tccatcagcc 704

agagctctgc caaaggcccc gcagtccttc tcccaggagg accctagagg caattaaatg 764

atgtcctggt ccattggc 782

<210> 6

<211> 93

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ser Gly Leu Arg Val Tyr Ser Thr Ser Val Thr Gly Ser Arg Glu

1 5 10 15

Ile Lys Ser Gln Gln Ser Glu Val Thr Arg Ile Leu Asp Gly Lys Arg

20 25 30

Ile Gln Tyr Gln Leu Val Asp Ile Ser Gln Asp Asn Ala Leu Arg Asp

35 40 45

Glu Met Arg Ala Leu Ala Gly Asn Pro Lys Ala Thr Pro Pro Gln Ile

50 55 60

Val Asn Gly Asp Gln Tyr Cys Gly Asp Tyr Glu Leu Phe Val Glu Ala

65 70 75 80

Val Glu Gln Asn Thr Leu Gln Glu Phe Leu Lys Leu Ala

85

90

<210> 7

<211> 417

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (22)..(195)

<400> 7

ctagagcgcc gcggccccga g atg aag ccg gcg gtg gac gag atg ttc ccc 51

Met Lys Pro Ala Val Asp Glu Met Phe Pro

1 5 10

gag ggc gcc ggg ccc tac gtg gac ctg gac gag gcg gga ggc agc acc 99

Glu Gly Ala Gly Pro Tyr Val Asp Leu Asp Glu Ala Gly Gly Ser Thr

15 20 25

ggg ctc ttg atg gac ttg gca gcc aat gaa aag gcc gtt cat gca gac 147

Gly Leu Leu Met Asp Leu Ala Ala Asn Glu Lys Ala Val His Ala Asp

30 35 40

ttt ttt aac gat ttt gaa gat ctt ttt gat gat gat gac atc cag tga 195

Phe Phe Asn Asp Phe Glu Asp Leu Phe Asp Asp Asp Asp Ile Gln

45 50 55

gatgccctct ggctgcaggc ggggcccaagc ccttgggtaca gagccgcagt gtgagcctgc 255

gcaggacagt ttcaggtggt tttaaagaac acgtggaaat cccttgaatt taggacctgg 315

ttaaccagaa agataagact gttcttaacg acctagatga ttctgttcat ctctgaacgg 375

gatcaggttt tgtcctcact ccaattaaaa gaaagcaatg tc 417

<210> 8

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met	Lys	Pro	Ala	Val	Asp	Glu	Met	Phe	Pro	Glu	Gly	Ala	Gly	Pro	Tyr
1				5					10					15	
Val	Asp	Leu	Asp	Glu	Ala	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly	Leu	Leu	Met	Asp	Leu
				20					25					30	
Ala	Ala	Asn	Glu	Lys	Ala	Val	His	Ala	Asp	Phe	Phe	Asn	Asp	Phe	Glu
				35				40						45	
Asp	Leu	Phe	Asp	Asp	Asp	Asp	Ile	Gln							
				50				55							

<210> 9

<211> 697

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (65)..(412)

<400> 9

aagacatttc ctgctcggaa ccttgttttac taatttccac tgctttttaag gccctgcact 60

gaaa atg caa gct cag gcg ccg gtg gtc gtt gtg acc caa cct gga gtc 109

Met Gln Ala Gln Ala Pro Val Val Val Val Thr Gln Pro Gly Val

1

5

10

15

ggt ccc ggt ccg gcc ccc cag aac tcc aac tgg cag aca ggc atg tgt 157

Gly Pro Gly Pro Ala Pro Gln Asn Ser Asn Trp Gln Thr Gly Met Cys

20

25

30

gac tgt ttc agc gac tgc gga gtc tgt ctc tgt ggc aca ttt tgt ttc 205

Asp Cys Phe Ser Asp Cys Gly Val Cys Leu Cys Gly Thr Phe Cys Phe

35

40

45

ccg tgc ctt ggg tgt caa gtt gca gct gat atg aat gaa tgc tgt ctg 253

Pro Cys Leu Gly Cys Gln Val Ala Ala Asp Met Asn Glu Cys Cys Leu

50

55

60

tgt gga aca agc gtc gca atg agg act ctc tac agg acc cga tat ggc 301

Cys Gly Thr Ser Val Ala Met Arg Thr Leu Tyr Arg Thr Arg Tyr Gly

65

70

75

atc cct gga tct att tgt gat gac tat atg gca act ctt tgc tgt cct 349

Ile Pro Gly Ser Ile Cys Asp Asp Tyr Met Ala Thr Leu Cys Cys Pro

80

85

90

95

cat tgt act ctt tgc caa atc aag aga gat atc aac aga agg aga gcc 397

His Cys Thr Leu Cys Gln Ile Lys Arg Asp Ile Asn Arg Arg Arg Ala

100

105

110

atg cgt act ttc taa aaactgatgg tgaaaagctc ttaccgaagc aacaaaattc 452

Met Arg Thr Phe

115

agcagacacc tcttcagctt gatttcttca ccatcttttg caactgaaat atgatggata 512

tgcttaagta caactgatgg catgaaaaaa atcaaatttt tgatttatta taaatgaatg 572

ttgtccctga acttagctaa atgggtgcaac ttagtttctc ctigctttca tattatcgaa 632

tttcttggt tataaacttt ttaaattaca tttgaaatat aaaccaaag aaatatitita 692

ctgat

697

<210> 10

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Gln Ala Gln Ala Pro Val Val Val Val Thr Gln Pro Gly Val Gly
 1 5 10 15
 Pro Gly Pro Ala Pro Gln Asn Ser Asn Trp Gln Thr Gly Met Cys Asp
 20 25 30
 Cys Phe Ser Asp Cys Gly Val Cys Leu Cys Gly Thr Phe Cys Phe Pro
 35 40 45
 Cys Leu Gly Cys Gln Val Ala Ala Asp Met Asn Glu Cys Cys Leu Cys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Val Ala Met Arg Thr Leu Tyr Arg Thr Arg Tyr Gly Ile
 65 70 75 80
 Pro Gly Ser Ile Cys Asp Asp Tyr Met Ala Thr Leu Cys Cys Pro His
 85 90 95
 Cys Thr Leu Cys Gln Ile Lys Arg Asp Ile Asn Arg Arg Arg Ala Met
 100 105 110
 Arg Thr Phe
 115

<210> 11

<211> 1504

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (462)..(794)

<400> 11

tccgtctgtt ggggggcgaa cacgccgcgg tcctcgtcgt ggtgagcgca gccactcagg 60
 ctggctcctgg ggggtggggct gtaggggaaa gtgctaaagc cgctgaggtg cagtggctca 120
 cgcctgtaat cccagcactt tgggaggcca aggcaggtag atcacctgag gtcgggagtt 180
 caagaccagc ctgaccaaca tggagaaacc ccatctctac tagaaatata aaattagcca 240
 ggcatggtgg tgcatgcctg taatcccagc tactcgggag gctgaagcag gagaatcgct 300
 taaatccggg aggcggaggt tgctgtgagc cgagatcgcg ccatttccag cctgggcaac 360
 aagagggaaa ctccgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaga agagaaaaga aaacataagt 420
 ttcagccagg catgtgaagt aagaactctg ctagagagga a atg gct gct tca tca 476

Met Ala Ala Ser Ser

1 5

tca tcc tcc tca gct ggt ggg gtc agt gga agt tct gtc act gga tct 524
 Ser Ser Ser Ser Ala Gly Gly Val Ser Gly Ser Ser Val Thr Gly Ser
 10 15 20

ggt ttc agt gtc tca gac ctt gcc cca cca cgg aaa gcc ctt ttc acc 572
 Gly Phe Ser Val Ser Asp Leu Ala Pro Pro Arg Lys Ala Leu Phe Thr
 25 30 35

tac ccc aaa gga gct gga gag atg tta gaa gat ggc tct gag aga ttc 620
 Tyr Pro Lys Gly Ala Gly Glu Met Leu Glu Asp Gly Ser Glu Arg Phe

40

45

50

ctc tgc gaa tct gtt ttt agc tat caa gtg gca tcc acg ctt aaa cag 668
 Leu Cys Glu Ser Val Phe Ser Tyr Gln Val Ala Ser Thr Leu Lys Gln
 55 60 65

gtg aaa cat gat cag caa gtt gct cgg atg gaa aaa cta gct ggt ttg 716
 Val Lys His Asp Gln Gln Val Ala Arg Met Glu Lys Leu Ala Gly Leu
 70 75 80 85

gta gaa gag ctg gag gct gac gag tgg cgg ttt aag ccc atc gag cag 764
 Val Glu Glu Leu Glu Ala Asp Glu Trp Arg Phe Lys Pro Ile Glu Gln
 90 95 100

ctg ctg gga ttc acc ccc tct tca ggt tga tactgcctgg atggcacct 814
 Leu Leu Gly Phe Thr Pro Ser Ser Gly
 105 110

ctggtgcgca gcaagtgcaa agccagtggg ggactttctc acagcttaca tagccatcca 874

gagatccaca gctacgtcac tgaattgtta atgcacattt gtacttgggt tctctgtatc 934

tattcacagg caacaaatac ttatatgtgt gatctttcag ggaatgtttt gtttatttgt 994

ttttaaaagt attgggaatc agattaagac aatcagtttc agagaaccag gaggtttggg 1054

gttaagagat actcaaaaat tttcacaagc caagtagggc atatatcaga ttggccaac 1114

tgaatggcgt ctgtcctgtc atccatatgg tgcctggaaa tatttaccag tcaaggtcaa 1174

ggtcagcatc tgtggttaaa aatatagcat tctgacctaa aaaagttatt ttgcagatga 1234
atgtgttttc aactcaggac ctatccaaat gaggaatttt taaatattct ttttttttc 1294
ctatttttag acatcaattc tatagattct gactttttct aacctcttat agacatgccca 1354
aatgctggca aaaagaagtg ctttttggat atggcagcac ttgtaaaaat aaagcagtaa 1414
gcaaaatcct tttaaacaca gaaatcctga gttcttctca ttggtggact caagcaattc 1474
tgtagcaaat aaatcctttg aaagagctcc 1504

<210> 12

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met	Ala	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Gly	Gly	Val	Ser	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Thr	Gly	Ser	Gly	Phe	Ser	Val	Ser	Asp	Leu	Ala	Pro	Pro	Arg
			20						25					30	
Lys	Ala	Leu	Phe	Thr	Tyr	Pro	Lys	Gly	Ala	Gly	Glu	Met	Leu	Glu	Asp
			35						40					45	
Gly	Ser	Glu	Arg	Phe	Leu	Cys	Glu	Ser	Val	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala
			50						55					60	
Ser	Thr	Leu	Lys	Gln	Val	Lys	His	Asp	Gln	Gln	Val	Ala	Arg	Met	Glu

65	70	75	80
Lys	Leu	Ala	Gly
Leu	Val	Glu	Glu
Leu	Glu	Ala	Asp
Glu	Trp	Arg	Phe
85	90	95	
Lys	Pro	Ile	Glu
Gln	Leu	Leu	Gly
Phe	Thr	Pro	Ser
Ser	Gly		
100	105	110	

<210> 13
 <211> 1046
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (124)..(525)

<400> 13
 tcgaggacat gatgacgtga ccctgagtgc ctggagccgt ctcctgattg ttcctcattt 60
 ctgtttgtct gcttgcactt ctggatcctg actgcccatg ggaggcatca gaccttcct 120
 ggg atg tgg tgt ggc tgt gat ggg aac ctg agt gtc cag acc tat tta 168
 Met Trp Cys Gly Cys Asp Gly Asn Leu Ser Val Gln Thr Tyr Leu
 1 5 10 15
 ccg att gct cgt ggt ggg atc cct gcc ttc ctc ctc tgc ttg acc ccg 216
 Pro Ile Ala Arg Gly Gly Ile Pro Ala Phe Leu Leu Cys Leu Thr Pro
 20 25 30

ggt gtc cac gaa tgg tgt cct gac cct ctt ggg acg ctg aat gcc tgg 264
Gly Val His Glu Trp Cys Pro Asp Pro Leu Gly Thr Leu Asn Ala Trp

35

40

45

agc tgt ctc gtg cct gct cgt ggt gcg atc ctt gtc ttc ctc cag tgc 312
Ser Cys Leu Val Pro Ala Arg Gly Ala Ile Leu Val Phe Leu Gln Cys

50

55

60

tgg tcc cgg tcc gtc cat ggg cag agt cag gct gtt cat gag tgc tca 360
Trp Ser Arg Ser Val His Gly Gln Ser Gln Ala Val His Glu Cys Ser

65

70

75

cct ggt aga ggg aag acc ctg aac gtc cag acc gtt ccc ctg acc ggc 408
Pro Gly Arg Gly Lys Thr Leu Asn Val Gln Thr Val Pro Leu Thr Gly

80

85

90

95

cac gtg tgg act ctt ggt ggc tct gct gtc tca gcc cag cct ttc cgt 456
His Val Trp Thr Leu Gly Gly Ser Ala Val Ser Ala Gln Pro Phe Arg

100

105

110

ggc ctg aca ctg att gtg tgt ctg agt ttt ctg aat gtc cct cac tgt 504
Gly Leu Thr Leu Ile Val Cys Leu Ser Phe Leu Asn Val Pro His Cys

115

120

125

cac tgg cct gac tac cgc tag acccccgggtg tccacgatcg ctgactgcag 555
His Trp Pro Asp Tyr Arg

130

atgaagcttg cccgcgcca gtggctgagt gtctggagct gtctgctgac tgctggtggc 615
 cggatccatg tctttctcct ggacttgatc ttgcctgttc atgggatgat gcagtctgtc 675
 cacgagagga agtctctgcg tgacgagtgc ctgattgtct ggagctgtct gcagagtgcc 735
 catgactggc tctgtcttca tcatgggacc tggggtgtct ggagccatct cttgactgct 795
 cccacgcaga tccatgatgg tttctggaag ccgaccaga gtgcctctca gagtcttctg 855
 agtgtccctc actgtccctg tcctggctaa ctctggatcc cctacgcttt cttgtcctgg 915
 actcctgcaa tggtaacctg cttgtatatt catgtcttga cctgttcact tgagatgatg 975
 atttgccatc agatgacctt gatctttcat atattttgtt ttcttctaata agactatcag 1035
 tgggtgtcata g 1046

<210> 14

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Trp Cys Gly Cys Asp Gly Asn Leu Ser Val Gln Thr Tyr Leu Pro

1

5

10

15

Ile Ala Arg Gly Gly Ile Pro Ala Phe Leu Leu Cys Leu Thr Pro Gly

20

25

30

Val His Glu Trp Cys Pro Asp Pro Leu Gly Thr Leu Asn Ala Trp Ser
 35 40 45
 Cys Leu Val Pro Ala Arg Gly Ala Ile Leu Val Phe Leu Gln Cys Trp
 50 55 60
 Ser Arg Ser Val His Gly Gln Ser Gln Ala Val His Glu Cys Ser Pro
 65 70 75 80
 Gly Arg Gly Lys Thr Leu Asn Val Gln Thr Val Pro Leu Thr Gly His
 85 90 95
 Val Trp Thr Leu Gly Gly Ser Ala Val Ser Ala Gln Pro Phe Arg Gly
 100 105 110
 Leu Thr Leu Ile Val Cys Leu Ser Phe Leu Asn Val Pro His Cys His
 115 120 125
 Trp Pro Asp Tyr Arg
 130

<210> 15

<211> 341

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (55)..(261)

<400> 15

cttttttttt cgggggtcgag tccgaggggg aagaggtttg ttaatacgtt cgcc atg 57

Met

1

tgc tac gat ctt ggg acg aac tga gcc acg agc gtg gct ttg agg gcc 105
Cys Tyr Asp Leu Gly Thr Asn Xaa Ala Thr Ser Val Ala Leu Arg Ala
5 10 15

gtc cga acg ctg cag gcc ggc cag gtc cct ggg cgt cca ggc ctg gcc 153
Val Arg Thr Leu Gln Ala Gly Gln Val Pro Gly Arg Pro Gly Leu Ala
20 25 30

tac gca cca ctt tgt ccc tta gcg ttt aaa ggt ttc ttc ccg aat ctc 201
Tyr Ala Pro Leu Cys Pro Leu Ala Phe Lys Gly Phe Phe Pro Asn Leu
35 40 45

agg ccc tca gct acc tgc agg ttt cgt cgc gag ccg gct gca agt ttt 249
Arg Pro Ser Ala Thr Cys Arg Phe Arg Arg Glu Pro Ala Ala Ser Phe
50 55 60 65

gaa cct aag taa acctcaatcc ggagggccta gcggttaaggt gggcgctgtg 301
Glu Pro Lys

tctattgagg tgcttagcaa taaagaaagg tagtgagttg 341

<210> 16

<211> 68

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221>

<222> 9

<223> selenocysteine

<400> 16

```

Met Cys Tyr Asp Leu Gly Thr Asn Xaa Ala Thr Ser Val Ala Leu Arg
  1           5           10           15
Ala Val Arg Thr Leu Gln Ala Gly Gln Val Pro Gly Arg Pro Gly Leu
          20           25           30
Ala Tyr Ala Pro Leu Cys Pro Leu Ala Phe Lys Gly Phe Phe Pro Asn
          35           40           45
Leu Arg Pro Ser Ala Thr Cys Arg Phe Arg Arg Glu Pro Ala Ala Ser
          50           55           60
Phe Glu Pro Lys
          65

```

<210> 17

<211> 1684

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (13)..(1011)

<400> 17

ttctctcgtg ca atg gcg tcc ggg ctg gta aga ttg ctg cag cag gga cat 51

Met Ala Ser Gly Leu Val Arg Leu Leu Gln Gln Gly His

1

5

10

cgc tgc ctc ctg gct cca gtc gcc ccc aag ctg gtc cct ccg gtt cgg 99

Arg Cys Leu Leu Ala Pro Val Ala Pro Lys Leu Val Pro Pro Val Arg

15

20

25

gga gtg aag aag gga ttc cgc gcc gcc ttc cgc ttc cag aag gag tta 147

Gly Val Lys Lys Gly Phe Arg Ala Ala Phe Arg Phe Gln Lys Glu Leu

30

35

40

45

gag cgg cag cgc ctt ctg cgg tgc ccg ccg ccg ccc gtg cgc cgt tca 195

Glu Arg Gln Arg Leu Leu Arg Cys Pro Pro Pro Pro Val Arg Arg Ser

50

55

60

gag aag ccg aac tgg gat tac cat gca gaa ata caa gct ttt gga cat 243

Glu Lys Pro Asn Trp Asp Tyr His Ala Glu Ile Gln Ala Phe Gly His

65

70

75

cgg tta cag gaa aac ttt tcc tta gat ctt ctc aaa act gca ttt gtt 291

Arg Leu Gln Glu Asn Phe Ser Leu Asp Leu Leu Lys Thr Ala Phe Val

80

85

90

aat agc tgc tat att aaa agt gag gag gcc aaa cgc caa caa ctt ggg 339

Asn Ser Cys Tyr Ile Lys Ser Glu Glu Ala Lys Arg Gln Gln Leu Gly

95

100

105

ata gag aaa gaa gct gtt ctt ctg aat ctt aaa agt aat caa gaa cta 387

Ile Glu Lys Glu Ala Val Leu Leu Asn Leu Lys Ser Asn Gln Glu Leu	
110	115 120 125
tcc gaa caa ggg aca tct ttt tca cag act tgc ctt aca cag ttt ctt	435
Ser Glu Gln Gly Thr Ser Phe Ser Gln Thr Cys Leu Thr Gln Phe Leu	
130	135 140
gaa gac gag tac cca gac atg ccc act gaa ggc ata aaa aat ctt gtt	483
Glu Asp Glu Tyr Pro Asp Met Pro Thr Glu Gly Ile Lys Asn Leu Val	
145	150 155
gac ttt ctc act ggt gag gaa gtc gtg tgt cac gtg gct aga aac ttg	531
Asp Phe Leu Thr Gly Glu Glu Val Val Cys His Val Ala Arg Asn Leu	
160	165 170
gct gtg gag cag tta aca ctg agt gaa gaa ttc cca gtg ccc cca gct	579
Ala Val Glu Gln Leu Thr Leu Ser Glu Glu Phe Pro Val Pro Pro Ala	
175	180 185
gtg tta cag cag act ttc ttt gca gtt att gga gcc ctg tta cag agc	627
Val Leu Gln Gln Thr Phe Phe Ala Val Ile Gly Ala Leu Leu Gln Ser	
190	195 200 205
agt gga cct gag agg act gca ctt ttc atc agg gac ttc tta att act	675
Ser Gly Pro Glu Arg Thr Ala Leu Phe Ile Arg Asp Phe Leu Ile Thr	
210	215 220
caa atg act gga aaa gag ctc ttt gag atg tgg aag ata ata aat ccc	723
Gln Met Thr Gly Lys Glu Leu Phe Glu Met Trp Lys Ile Ile Asn Pro	

225	230	235	
atg ggg cta ttg gta gaa gaa ctg aag aaa agg aat gtt tca gct cct 771			
Met Gly Leu Leu Val Glu Glu Leu Lys Lys Arg Asn Val Ser Ala Pro			
240	245	250	
gaa tca aga ctt act agg cag tct ggt ggc acc aca gct ttg cct ttg 819			
Glu Ser Arg Leu Thr Arg Gln Ser Gly Gly Thr Thr Ala Leu Pro Leu			
255	260	265	
tat ttt gtt ggc tta tac tgt gat aaa aag ttg att gca gaa gga cct 867			
Tyr Phe Val Gly Leu Tyr Cys Asp Lys Lys Leu Ile Ala Glu Gly Pro			
270	275	280	285
ggg gaa aca gta ttg gtt gca gaa gaa gag gct gct cga gtg gcc ctt 915			
Gly Glu Thr Val Leu Val Ala Glu Glu Glu Ala Ala Arg Val Ala Leu			
290	295	300	
aga aaa ctt tat gga ttc aca gaa aat aga cgg ccg tgg aac tat tcc 963			
Arg Lys Leu Tyr Gly Phe Thr Glu Asn Arg Arg Pro Trp Asn Tyr Ser			
305	310	315	
aag ccc aaa gaa acc ttg aga gca gaa aag agc atc act gcc agc tag 1011			
Lys Pro Lys Glu Thr Leu Arg Ala Glu Lys Ser Ile Thr Ala Ser			
320	325	330	
ccgccatgga tgcagcagcc tgaaacttga gagcgaaagt gagataaatg tcaaaggtgt 1071			
ttcaagccag acattttcac aattgtgaag aaatagatgt tttgtttctg ttttttactg 1131			

tgttcccaaa attaaataaa tgtaaaccac gtcacagtgt ttttggtttt gtttttctga 1191

aatcttggtt tgatcaaata tttttttttt tctcttgaga tggagtctta ctctgtcgcc 1251

caggctggac tgcagtgggt cgatctcggc tcactgcaac ctccacctca caggttcaag 1311

cgattctcgt ggctcagcct ccctagtagc tgggattaca ggcacacacc accataacctg 1371

gctaattttt gtatttttgg tagacatggg gtttcaccaa gttggctagg ctagtcttga 1431

actcctgacc tcaggatgac caccgcctt ggctcccaa agtgctggga ttacaggtgt 1491

gagccactat acccgaccag atcaaatact ttttgacat ttttgcaaaa aaattttcct 1551

aatgttcttg atttaattgt atagaatttg tataattagg tgtattttat ttgcgtctag 1611

ctttgaggta tcataattta tgtatcttat gtgaattttt tgctgtaata ccaataaagt 1671

ttttttctc cac 1684

<210> 18

<211> 332

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Ala Ser Gly Leu Val Arg Leu Leu Gln Gln Gly His Arg Cys Leu

1	5	10	15
Leu Ala Pro Val	Ala Pro Lys Leu Val	Pro Pro Val Arg Gly Val	Lys
20	25	30	
Lys Gly Phe Arg	Ala Ala Phe Arg Phe Gln Lys Glu Leu Glu Arg	Gln	
35	40	45	
Arg Leu Leu Arg Cys	Pro Pro Pro Pro Val Arg Arg Ser Glu Lys	Pro	
50	55	60	
Asn Trp Asp Tyr His	Ala Glu Ile Gln Ala Phe Gly His Arg Leu	Gln	
65	70	75	80
Glu Asn Phe Ser Leu Asp	Leu Leu Lys Thr Ala Phe Val Asn Ser	Cys	
85	90	95	
Tyr Ile Lys Ser Glu Glu	Ala Lys Arg Gln Gln Leu Gly Ile Glu	Lys	
100	105	110	
Glu Ala Val Leu Leu Asn	Leu Lys Ser Asn Gln Glu Leu Ser Glu	Gln	
115	120	125	
Gly Thr Ser Phe Ser Gln	Thr Cys Leu Thr Gln Phe Leu Glu Asp	Glu	
130	135	140	
Tyr Pro Asp Met Pro Thr	Glu Gly Ile Lys Asn Leu Val Asp Phe	Leu	
145	150	155	160
Thr Gly Glu Glu Val Val	Cys His Val Ala Arg Asn Leu Ala Val	Glu	
165	170	175	
Gln Leu Thr Leu Ser Glu	Glu Phe Pro Val Pro Pro Ala Val Leu	Gln	
180	185	190	
Gln Thr Phe Phe Ala Val	Ile Gly Ala Leu Leu Gln Ser Ser Gly	Pro	
195	200	205	
Glu Arg Thr Ala Leu Phe	Ile Arg Asp Phe Leu Ile Thr Gln Met	Thr	
210	215	220	
Gly Lys Glu Leu Phe Glu	Met Trp Lys Ile Ile Asn Pro Met Gly	Leu	
225	230	235	240

Leu Val Glu Glu Leu Lys Lys Arg Asn Val Ser Ala Pro Glu Ser Arg			
	245	250	255
Leu Thr Arg Gln Ser Gly Gly Thr Thr Ala Leu Pro Leu Tyr Phe Val			
	260	265	270
Gly Leu Tyr Cys Asp Lys Lys Leu Ile Ala Glu Gly Pro Gly Glu Thr			
	275	280	285
Val Leu Val Ala Glu Glu Glu Ala Ala Arg Val Ala Leu Arg Lys Leu			
	290	295	300
Tyr Gly Phe Thr Glu Asn Arg Arg Pro Trp Asn Tyr Ser Lys Pro Lys			
305	310	315	320
Glu Thr Leu Arg Ala Glu Lys Ser Ile Thr Ala Ser			
	325	330	

<210> 19

<211> 727

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (81)..(560)

<400> 19

aaaagtttgt acgagttcag tggaggagac cgcaagttga gtggaggagg cggcgggtggg 60

gccccggacc aggtgcctcc atg gca ggc tct gaa gag ctg ggg ctc cgg gaa 113

Met Ala Gly Ser Glu Glu Leu Gly Leu Arg Glu

1

5

10

gac acg ctg agg gtc cta gct gcc ttc ctt agg cgt ggt gag gct gcc 161

Asp Thr Leu Arg Val Leu Ala Ala Phe Leu Arg Arg Gly Glu Ala Ala

15

20

25

ggg tct cct gtt cca act cca cct aga agc cct gcc caa gaa gag cca 209

Gly Ser Pro Val Pro Thr Pro Pro Arg Ser Pro Ala Gln Glu Glu Pro

30

35

40

aca gac ttc ctg agc cgc ctt cga aga tgt ctt ccc tgc tcc ctg ggg 257

Thr Asp Phe Leu Ser Arg Leu Arg Arg Cys Leu Pro Cys Ser Leu Gly

45

50

55

cga gga gca gcc ccc tct gag tcc cct cgg cct tgc tct ctg ccc atc 305

Arg Gly Ala Ala Pro Ser Glu Ser Pro Arg Pro Cys Ser Leu Pro Ile

60

65

70

75

cgc ccc tgc tat ggt tta gag cct ggc cca gct act cca gac ttc tat 353

Arg Pro Cys Tyr Gly Leu Glu Pro Gly Pro Ala Thr Pro Asp Phe Tyr

80

85

90

gct ttg gtg gcc cag cgg ctg gaa cag ctg gtc caa gag cag ctg aaa 401

Ala Leu Val Ala Gln Arg Leu Glu Gln Leu Val Gln Glu Gln Leu Lys

95

100

105

tct ccg ccc agc cca gaa tta cag ggt ccc cca tcg aca gag aag gaa 449

Ser Pro Pro Ser Pro Glu Leu Gln Gly Pro Pro Ser Thr Glu Lys Glu

110

115

120

gcc ata ctg cgg agg ctg gtg gcc ctg ctg gag gag gag gca gaa gtc 497

Ala Ile Leu Arg Arg Leu Val Ala Leu Leu Glu Glu Glu Ala Glu Val

125

130

135

att aac cag aag gag ggc atc ctg gct gtt tca ccc gtg gac ttg aac 545

Ile Asn Gln Lys Glu Gly Ile Leu Ala Val Ser Pro Val Asp Leu Asn

140

145

150

155

ttg cca ttg gac tga gctctttctc agaagctgct acaagatgac acctcatgtc 600

Leu Pro Leu Asp

160

cctgccctct tcgtgtgctt ttccaagtct tcctattcca ctacagggtg tgggggtggtg 660

gttgccctac ctgtttttgc caaaaataaaa ttgtttaaaa cttttcttat taaaaacgtt 720

acaaagt

727

<210> 20

<211> 159

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Ala Gly Ser Glu Glu Leu Gly Leu Arg Glu Asp Thr Leu Arg Val

1

5

10

15

Leu Ala Ala Phe Leu Arg Arg Gly Glu Ala Ala Gly Ser Pro Val Pro

20	25	30
Thr Pro Pro Arg Ser Pro Ala Gln Glu Glu Pro Thr Asp Phe Leu Ser		
35	40	45
Arg Leu Arg Arg Cys Leu Pro Cys Ser Leu Gly Arg Gly Ala Ala Pro		
50	55	60
Ser Glu Ser Pro Arg Pro Cys Ser Leu Pro Ile Arg Pro Cys Tyr Gly		
65	70	75
Leu Glu Pro Gly Pro Ala Thr Pro Asp Phe Tyr Ala Leu Val Ala Gln		
85	90	95
Arg Leu Glu Gln Leu Val Gln Glu Gln Leu Lys Ser Pro Pro Ser Pro		
100	105	110
Glu Leu Gln Gly Pro Pro Ser Thr Glu Lys Glu Ala Ile Leu Arg Arg		
115	120	125
Leu Val Ala Leu Leu Glu Glu Glu Ala Glu Val Ile Asn Gln Lys Glu		
130	135	140
Gly Ile Leu Ala Val Ser Pro Val Asp Leu Asn Leu Pro Leu Asp		
145	150	155

【図面の簡単な説明】

【図 1】

クローン HP 1 0 1 6 2 がコードするヒト蛋白質と、ラット仮想蛋白質のアミノ酸配列を比較した図である。

【図 2】

クローン HP 1 0 3 3 4 がコードするヒト蛋白質と、ヒト SH 3 ドメイン結合グルタミン酸リッチ様蛋白質のアミノ酸配列を比較した図である。

【図 3】

クローン HP 1 0 5 3 2 がコードするヒト蛋白質と、ヒトアポトーシス関連蛋

白質 B b k の ア ミ ノ 酸 配 列 を 比 較 し た 図 で あ る 。

【書類名】

図面

【图 1】

[illegible]

【図 2】

```

HP10334 1' MSGLRVYSTVTGSRREIKSQSQSEVTRILDGKRIQYQLVDISQDNALRDEM---ALAGNP
      .***.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*
HSSH3 1" MIVRVYIASSSGSTAIKKKQQDVLGFLANKIGFEEKDIAANEENRKKWMRENVPENSRP

HP10334 58' KAT---PPQIVNGDQYCGDYELFVEAVEQNTLQEFKLA
      ..*****..**.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*.*
HSSH3 60" ATGYPLPPQIFNESQYRGDYDAFFTEARENNAVYAFGLTAPPGSKAEVQAKQQA
  
```

【図 3】

HP10532	1'	MAGSEELGLREDTLRVLAFLRRGEAAGSPVPTPPRSPAQEEPTDFLSRLRRCCLPCSLGR

HSBBK	1"	MAGSEELGLREDTLRVLAFLRRGEAAGSPVPTPP-SPAQEEPTDFLSRLRRCCLPCSLGR

HP10532	61'	GAAPSESFRPCSLPIRPCYCLEPGPATPDFFYALVAQRLEQLVQEQLKSPSPPELQGPST

HSBBK	60"	GAAPSESFRPCSLPIRPCYCLEPGPATPDFFYALVAQRLEQLVQEQLKSPSPPELQGPST

HP10532	121'	EKEAILRRLVALLLEEAEVINQK-----

HSBBK	120"	EKEAILRRLVALLLEEAEVINQKLASDPALRSKLVRLSSDSFARLVELFCSRDDSSRPSR

HP10532	181'	-----EGILAV

HSBBK	180"	ACPGPPPPSPEPLARLALAMELSRRVAGLGGTLAGLSVEHVHSTPWIOAHGGWEGILAV

HP10532	241'	SPVDLNLPLD

HSBBK	240"	SPVDLNLPLD

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 精製ヒト蛋白質、この蛋白質をコードしている完全長 cDNA を含む DNA 断片、この DNA 断片の発現ベクター、この発現ベクターによる形質転換細胞およびこの蛋白質に対する抗体を提供する。

【解決手段】 配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18 または 20 のいずれかのアミノ酸配列を有する精製ヒト蛋白質、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 または 19 の翻訳領域の塩基配列を有する DNA 断片、この DNA 断片の発現ベクター、この発現ベクターによる形質転換細胞、およびこの蛋白質に対する抗体。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [396020800]

1. 変更年月日	1998年 2月24日
[変更理由]	名称変更
住 所	埼玉県川口市本町4丁目1番8号
氏 名	科学技術振興事業団